

ARTERIJSKA HIPERTENZIJA – AKTUALNOSTI

THE LATEST ON ARTERIAL HYPERTENSION

Izolirana sistolička hipertenzija: koliko smo terapijski uspješni?

Isolated Systolic Hypertension: Is It Treated Successfully?

Sanjin Rački

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za internu medicinu

KBC Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

51000 Rijeka, Tome Strižića 3

Sažetak Izolirana sistolička hipertenzija (ISH) javlja se pretežno u starijoj dobi, a definirana je kao sistolički tlak viši od 140 mmHg uz dijastolički tlak niži od 90 mmHg. Sistolička hipertenzija snažniji je čimbenik srčanožilnog rizika od dijastoličke hipertenzije. Ona je važan pretkazatelj nepovoljnoga srčanožilnog ishoda već u prvom stupnju. Neliječena ISH dovodi do učestalijeg nastanka hipertrofije lijeve klijetke te predispozicije za nastanak ishemijske bolesti srca, kroničnog zatajivanja srca, moždanog udara i kronične bubrežne bolesti. Randomizirana klinička istraživanja pokazala su korist od liječenja ISH. U liječenju ISH preporučuje se ponajprije promjena životnih navika (tjelesna aktivnost, smanjenje unosa soli, kontrola tjelesne težine, prestanak pušenja), a ako promjene životnih navika nisu dovoljno učinkovite, preporučuje se medikamentna kontrola krvnog tlaka. Nekada je prednost u liječenju davana diureticima i beta-blokatorima, ali na osnovi rezultata novijih istraživanja u preporučene antihipertenzive spadaju i dugodjelujući antagonisti kalcija, kao i ACE-inhibitori te blokatori angiotenzinskih receptora. Međutim, većina bolesnika će trebati kombinaciju dvaju ili više lijekova za postizanje ciljnih vrijednosti krvnog tlaka. Fiksne kombinacije preporučenih skupina lijekova svakako su dobrodošle.

Ključne riječi: hipertenzija, sistolički tlak, ACE-inhibitori, diuretici, antagonisti kalcija, blokatori angiotenzinskih receptora

Summary Isolated systolic hypertension (ISH) occurs mostly in the elderly, and it is defined as systolic blood pressure above 140 mmHg and diastolic blood pressure below 90 mmHg. Systolic hypertension is a stronger cardiovascular risk factor than diastolic hypertension. Already the first degree of ISH appears to be an important cardiovascular outcome predictor. Untreated, it leads to a more frequent left ventricular hypertrophy and predisposition to coronary heart disease, heart failure, stroke and chronic kidney disease. Randomized clinical studies showed significant benefits from the ISH treatment. Firstly, lifestyle changes (physical activity, reduced intake of salt, bodyweight control, no smoking) are recommended in the ISH treatment. If insufficiently efficient, they should be followed by pharmacological treatment. Diuretics and beta blockers used to be the drugs of the first line choice, but long acting calcium channel blockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are now recommended on the basis of results of recent studies. However, most patients will require a combination of two or more drugs to achieve target blood pressure values. Fixed combinations of recommended antihypertensive drugs are very welcome.

Key words: hypertension, systolic pressure, ACE inhibitors, diuretics, calcium antagonists, angiotensin receptor blockers

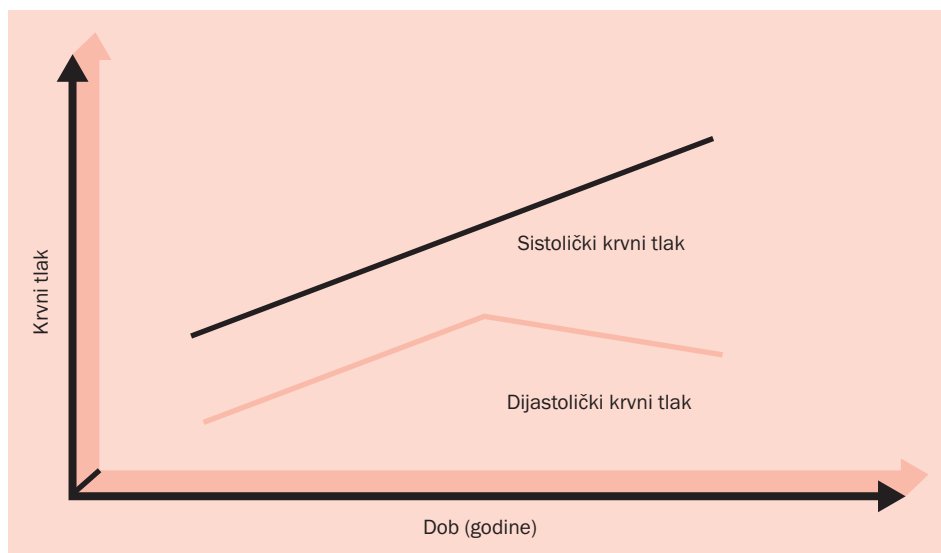
Epidemiologija i patofiziologija

Unatoč činjenici da se arterijska hipertenzija sve češće javlja u mlađim dobnim skupinama, pojava hipertenzije u starijih (iznad 65 godina) postala je velik javnozdravstveni problem (1). Povišen krvni tlak, osobito povišen sistolički tlak, jasan je čimbenik srčanožilnog rizika i treba se aktivno liječiti u starijih bolesnika, barem do 80 godina starosti. Međutim, čak i u najstarijih, iznad 80 godina starosti, hipertenzija je vodeći čimbenik srčanožilnog rizika, ali nije potpuno razjašnjeno da li njezino liječenje produljuje život iako sprječava pojavnost moždanog udara i zatajivanja srca.

Prevalencija hipertenzije je oko 50% u osoba oko i starijih od 70 godina (2).

Većina starijih ljudi s hipertenzijom ima izoliranu sistoličku hipertenziju (ISH), definiranu kao sistolički tlak viši od 140 mmHg uz dijastolički tlak niži od 90 mmHg (3, 4). Sistolička hipertenzija je snažniji čimbenik srčanožilnog rizika od dijastoličke hipertenzije.

Poremećena funkcija baroreceptora i smanjena srčanožilna osjetljivost na kateholamine čine starije ljude osjetljivima na prirodan pad krvnog tlaka ili onaj izazvan lijekovima. Žilna oštećenja koja nastaju u starijoj dobi i neurohumoralne promjene glavni su čimbenici nastanka ISH.



Slika 1. Izolirana sistolička hipertenzija učestalija je od dijastoličke u osoba starije dobi (9)

Rastegljivost krvožilja slabi zbog strukturalnih i funkcionalnih promjena kolagena, izvanstaničnog matriksa i elastina. Vezanje kalcija za elastin te proliferacija mišićnog sloja pridonose krutosti krvožilja. Tlak pulsa i brzina pulsog vala rastu, a posljedica je povišenje samo sistoličkoga krvnog tlaka, dok dijastolički tlak ostaje u granicama normale (5-7).

Učestalost ISH procjenjuje se temeljem dostupnih podataka iz nekoliko istraživanja. Prema kumulativnim podacima Framinghamskog istraživanja, ISH je najčešći tip hipertenzije u osoba starijih od 65 godina (8, 9) (slika 1). Rizik od nastanka srčanožilnih bolesti i poremećaja moždane cirkulacije povišen je u bolesnika s ISH. U istraživanju MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) na 316.099 muškaraca dokazano je da je sistolički tlak bio značajniji pretkazatelj ishoda od dijastoličkoga tlaka, a da je rizik prisutan već u prvom stupnju ISH (10-14). Nije liječena ISH dovodi do učestalijeg nastanka hipertrofije lijeve klijetke te predispozicije za nastanak ishemijske bolesti srca, kroničnog zatajivanja srca, moždanog udara, žilne demencije i kronične bubrežne bolesti, a sve to je u svezi s nepovoljnim srčanožilnim ishodom (15, 16).

Dijagnostički pristup hipertenziji u starijih bolesnika s ISH

Mjerenja krvnog tlaka u starijih osoba pokazuju značajnu varijabilnost, pa se preporučuje više mjerenja nego u osoba srednje i mlađe dobi. Potrebno je mjeriti tlak u sjedećem i stojećem položaju zbog većih razlika i češće pojave ortostatske hipotenzije. Nuspojave liječenja trebaju se uzeti u obzir s pozornošću, a prekomjerno liječenje koje rezultira češćom hipotenzijom nije rijetkost. Učestalost hipertenzije sekundarnog uzroka u starijoj je dobi rijetkost. Međutim, u osoba starije dobi treba uzeti u obzir činjenicu o povećanoj učestalosti ateroskleroze koja može zahvatiti i bubrežne arterije i dovesti do hipertenzije. Kontinuirano

no i kućno mjerenje krvnog tlaka češće je potrebno u starijih osoba s ISH (17-19). U starijih bolesnika češća je pojavnost hipertenzije "bijele kute" (20).

Korist od liječenja ISH

Randomizirana klinička istraživanja pokazala su korist od liječenja ISH. Jedno od najvažnijih istraživanja koje je pokazalo prednost liječenja klortalidonom u odnosu na srčanožilnu smrtnost bilo je istraživanje SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program). Nefatalni moždani udar smanjen je za 37%, nefatalni infarkt miokarda za 33% i disfunkcije lijeve klijetke za 54% u tom istraživanju. Također, postojao je snažan trend smanjivanju tranzitorne ishemijske atake (25%), ukupne smrtnosti (13%), srčanožilne smrtnosti (20%) te smrtnosti od ishemijske bolesti srca (20%). Ovo je istraživanje također upozorilo na povišene vrijednosti mokraćne kiseline kao pretkazatelja smrtnosti bolesnika s ISH (21).

Istraživanje Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) bilo je prvo veliko istraživanje učinka dugodjelujućeg antagonista kalcija nitrendipina, uz moguć dodatak enalapрила i/ili hidroklorotijazida, na pobol i rizik smrtnosti. U istraživanje je bilo uključeno 4.695 ispitanika. Ono je pokazalo značajno smanjenje učestalosti moždanog udara za 42% te žilne demencije za 50% u bolesnika liječenih nitrendipinom (22, 23). Isti je lijek pokazao učinkovito smanjenje učestalosti moždanog udara za 38%, smrtnosti od moždanog udara za 58%, ukupne smrtnosti za 39%, srčanožilne smrtnosti za 39% te cerebrovaskularnih fatalnih i nefatalnih događaja za 37%, u istraživanju provedenom u kineske populacije (Syst-China) (24).

Podanaliza istraživanja INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) pokazala je da su bolesnici s ISH imali bolji terapijski odgovor na liječenje dugodjelujućim antagonistom kalcija nego bolesnici s dijastoličkom hiper-

tenzijom (25). Istraživanja učinkovitosti liječenja pokazala su da je liječenje ISH tiazidnim diureticima bilo učinkoviti-je od liječenja beta-blokatorima u snižavanju krvnog tlaka i sprječavanju srčanožilnih komplikacija (26-28).

Istraživanja provedena s novijim antihipertenzivima, ACE-inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora također su pokazala njihovu učinkovitost u liječenju ISH (29, 30). Dobrobit kombiniranja diuretika i ACE-inhibitora pokazalo je nedavno objavljeno istraživanje HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) (31). U ovom istraživanju zabilježeno je 30% sniženje moždanog udara, 39% sniženje smrti od moždanog udara, 21% manje smrti bilo kojeg uzroka, 23% manje smrti zbog srčanožilnih uzroka, 64% manje kroničnog zatajivanja srca u skupini bolesnika liječenih indapamidom i perindoprilom. U svim ovim istraživanjima aktivna terapija bila je nadmoćnija u odnosu na placebo ili neliječenje.

U drugim istraživanjima "noviji" lijekovi uspoređivani su sa starijima. Studija LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) pokazala je da je kod hipertoničara starih 55-80 godina s dokazanom hipertrofijom lijeve klijetke antagonist angiotenzinskih receptora losartan bio učinkovitiji u smanjivanju kardiovaskularnih događaja, osobito moždanog udara, u odnosu na beta-blokator atenolol, što je također vrijedilo za bolesnike s izoliranom sistoličkom hipertenzijom (32). SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) pokazala je smanjenje nesmrtonosnih moždanih udara kod hipertoničara u dobi od 70 godina ili više liječenih prema antihipertenzivnom protokolu koji je uključivao antagonist angiotenzinskih receptora kandesartan, u usporedbi s osobama koje su dobivale antihipertenzivnu terapiju bez kandesartana. Analiza podskupine SCOPE bolesnika s izoliranom sistoličkom hipertenzijom pokazala je za 42% smanjenje moždanih udara kod bolesnika liječenih kandesartanom (33, 34). Novija istraživanja blokade angiotenzinskih receptora upućuju na blagotvorni učinak njihove presinaptičke blokade

na izoliranu sistoličku hipertenziju, u čemu se ističe noviji blokator angiotenzinskih receptora eprosartan (35). Prednost "novijih" lijekova u sprječavanju moždanog udara kao posljedice ISH istražena je u istraživanju STOP-Hypertension-2. U tom je istraživanju kombinacija ACE-inhibitora i antagonista kalcija bila za 25% učinkovitija od konvencionalne terapije diureticima i beta-blokatorima u sprječavanju moždanog udara (36).

Započinjanje antihipertenzivne terapije kod starijih bolesnika s ISH treba slijediti općenite smjernice. Izbor prvog lijeka često treba biti precizno prilagođen individualnim karakteristikama bolesnika. Nadalje, mnogi će bolesnici trebati dva ili više lijekova za kontrolu arterijskoga tlaka, s obzirom na to da je kod starijih često teško sniziti sistolički tlak ispod 140 mmHg (37, 38). Fiksne kombinacije preporučenih antihipertenziva svakako su dobrodošle. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se odredilo koliko ćemo sigurno snižavati arterijski tlak kod starijih bolesnika, i osobito, koje su prihvatljive granice za dijastolički arterijski tlak u odnosu na postizanje optimalne kontrole izolirane sistoličke hipertenzije za vrijeme terapije.

Preporuke za liječenje ISH

U liječenju ISH preporučuje se ponajprije promjena životnih navika (tjelesna aktivnost, smanjenje unosa soli, kontrola tjelesne težine, prestanak pušenja). Preporučena gornja granica sistoličkog tlaka je ispod 140 mmHg. Ako promjene životnih navika nisu dovoljno učinkovite, preporučuje se medikamentna kontrola krvnog tlaka. Većina preporučenih skupina antihipertenziva može se uspješno primijeniti u liječenju ISH. Nekada je prednost davana diureticima i beta-blokatorima, a na osnovi rezultata novijih istraživanja u preporučene antihipertenzive spadaju i dugodjelujući antagonisti kalcija te blokatori renin-angiotenzinskog sustava, ACE-inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora.

Literatura

1. DYER AR, STAMLER J, SHEKELLE RB, SCHOENBERGER JA, FARINARO E. Hypertension in the elderly. *Med Clin North Am* 1997;61:513-29.
2. HARRIS T, COOK EF, KANNEL WB, SCHATZKIN A, GOLDMAN L. Blood pressure experience and risk of cardiovascular disease in the elderly. *Hypertension* 1985;7:118-24.
3. VOKONAS PS, KANNEL WB, CUPPLES LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens* 1988;6 (Suppl.1):S3-S9.
4. CHAUNDHRY SI, KRUMHOLZ HM, FOODY JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004;292:1074-80.
5. MESSERLI FH. Essential hypertension in the elderly. *Triangle* 1985;24:35-47.
6. MESSERLI FH, VENTURA HO, GLADE LB i sur. Essential hypertension in the elderly: haemodynamics, intravascular volume, plasma renin activity, and circulating catecholamine levels. *Lancet* 1983;2:983-86.
7. GRASSI G, SERAVALLE G, BERTINIERI G i sur. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens* 2000;18:587-93.
8. WILKING SVB, BELANGER A, KANNEL WB i sur. Determinants of isolated systolic hypertension. *JAMA* 1988;260:3451-55.
9. DUPREZ DA. Systolic Hypertension in the Elderly: Addressing an Unmet Need. *Am J Med* 2008; 121:179-84.
10. BLACK HR. Individualized selection of antihypertensive drug therapy for older patients. *Am J Hypertens* 1998;11:62S-67S.
11. CURB JD, BORHANI NO, ENTWISLE G i sur. Isolated systolic hypertension in 14 communities. *Am J Epidemiol* 1985;121:362-70.
12. KANNEL WB, DAWBER TR, McGEE DL. Perspectives on systolic hypertension: the Framingham Study. *Circulation* 1980;61:1179-82.
13. NEATON JD, WENTWORTH D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
14. HIMMELMANN A, HEDNER T, HANSSON L. Isolated systolic hypertension: an important cardiovascular risk factor. *Blood Pressure* 1998;7:197-207.
15. HEESSEN WF, BELTMAN FW, MAY JF i sur. High prevalence of concentric remodeling in elderly individuals with isolated systolic hypertension from a population survey. *Hypertension* 1997;29:539-43.
16. KOREN MJ, DEVEREUX RB, CASALE PN i sur. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52.
17. O'BRIEN E, ASMAR R, BEILIN L i sur. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21(5):821-48.
18. BJÖRKLUND K, LIND L, ZETHELIUS B, BERGLUND L, LITHELL H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004;22:1691-7.
19. STAESSEN J, LUTGARDE T, FAGARD R i sur. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999;282(6):539-46.
20. WIINBERG N, HØEGHOLM A, CHRISTENSEN HR i sur. 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *Am J Hypertens* 1995; 8:978-86.
21. FRANSE LV, PAHOR M, DI BARI M i sur. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149-54.
22. STAESSEN JA, FAGARD R, THUIS L i sur. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-64.
23. FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN JA i sur. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
24. LIU L, WANG JG, GONG L. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1823-9.
25. BROWN MJ, CASTAIGNE A, DE LEEUW PW i sur. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2000;35:1038-42.
26. KOSTIS JB, PRESSEL SL, CUTLER JA i sur. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278:212-6.
27. AVANZINI F, ALLI B, BETTELI G i sur. Antihypertensive efficacy and tolerability of different drug regimens in isolated systolic hypertension in the elderly. *Eur Heart J* 1994;14:206-12.
28. MESSERLI FH, GROSSMAN E, GOLDBOURT U. Are β -blockers efficacious as first line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
29. TONKIN A, WING L. Management of isolated systolic hypertension. *Drugs* 1996;51:738-49.
30. FARSANG C, GARCIA-PUIG J, NIEGOWSKA J i sur. Losartan Investigators Group. The efficacy and tolerability of losartan versus atenolol in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:795-802.
31. BECKETT MB, PETERS R, FLETCHER AE. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *NEJM* 2008;358(18):1887-98.
32. KJELDSEN SE, DAHLOF B, DEVEREUX RB i sur. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) sub-study. *JAMA* 2002; 288:1491-8.
33. LITHELL H, HANSSON L, SKOOG I i sur. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875-86.

34. PAPADEMETRIOU V, FARSANG C, ELMFELDT D i sur. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). J Am Coll Cardiol 2004;44:1175-80.
35. RAM CV, RUDMANN MA. Unique dual mechanism of action of eprosartan: effects on systolic blood pressure, pulse pressure, risk of stroke and cognitive decline. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007;5(6):1003-11.
36. EKBOM T, LINJER E, HEDNER T i sur. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press 2004;13(3):137-41.
37. MANCIA G, GRASSI G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. J Hypertens 2002;20:1461-4.
38. FAGARD RH, VAN DEN ENDEN M, LEEMAN M, WARLING X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. J Hypertens 2002;20:1297-302.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Doc. dr. sc. Sanjin Rački, dr. med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za internu medicinu

KBC Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

51000 Rijeka, Tome Strižića 3

E-mail: sanjin.racki@ri.t-com.hr

Primljeno / Received

5. 5. 2008.

May 5, 2008

Prihvaćeno / Accepted

28. 6. 2008.

June 28, 2008

Optimon[®]

lizinopril

Optimon[®] Plus

lizinopril/hidroklorotiazid

Optimon[®]
tablete 5 mg, 10 mg i 20 mg

Indikacije	Početna doza (na dan)	Doza održavanja (na dan)
Esencijalna hipertenzija	10 mg*	20 mg
Renovaskularna hipertenzija	2,5 - 5 mg	Prilagođena krvnom tlaku
Zatajenje srca	2,5 mg	5 - 20 mg
Akutni infarkt miokarda	5 mg** unutar 48 sati	10 mg
Renalne komplikacije šećerne bolesti	10 mg	10 - 20 mg

* Početna doza za bolesnike koji ne smiju prekinuti uzimanje diuretika je 5 mg. Daljnje doziranje Optimona[®] treba prilagoditi odgovoru krvnog tlaka na liječenje.

** Kod bolesnika s niskim SKT (< 120 mmHg) početna doza je 2,5 mg.

Optimon[®] Plus
tablete 20 mg lizinopрила
i 12,5 mg hidroklorotiazida

Indikacije

Esencijalna hipertenzija